4.2. NEFROPATII GLOMERULARE PROLIFERATIVE (*GLOMERULONEFRITE*)

I. GN acută post-streptococică (GNAPS)

Este asociată infecţiilor cu *streptococ beta-hemolitic grup A*, tipurile nefritigene (mai ales tipul 12). Localizarea infecţiei poate fi faringiană (în regiunile temperate) sau cutanată (în regiunile tropicale). Se întâlneşte predominant la *copii* între 2-10 ani, dar au fost raportate cazuri şi la adulţi, în special tineri. Este mai frecventă la sexul masculin (raport B/F = 2/1) şi în ţările în curs de dezvoltare.

Patogeneza este imună. Zimogenul streptococic (exotoxina B) se depune la nivelul capilarelor glomerulare, unde induce activarea complementului pe cale alternă, fie direct, independent de Ac, fie după formarea de complexe imune Ag-Ac *in situ*. În plus, Ac anti-streptococici pot reacţiona încrucişat cu Ag glomerulare.

Clinic, GNAPS debutează la 1-12 săptămâni (cel mai frecvent, la 2-3 săptămâni) de la infecţia streptococică şi se manifestă prin *sindrom nefritic acut*: edeme (iniţial localizate la faţă, pleoape, ulterior perimaleolare, pretibiale, chiar anasarcă), HTA (moderată, dar se poate complica la copii cu encefalopatie hipertensivă sau edem pulmonar acut), oligurie, proteinurie < 0,5-1 g/24 ore, hematurie microscopică sau macroscopică (30%), cilindri hematici. În ser, *C3 şi CH50 sunt scăzute* (ca urmare a activării complementului pe cale alternă), dar C1q, C2 şi C4 sunt normale. Se regăsesc *Ac anti-streptococici*, precum ASLO sau anti-DNA-aza B, în titru crescut. Uneori, pot apare crioglobuline (de tip III).

Din punct de vedere anatomo-patologic, GNAPS este o *GN proliferativă difuză endocapilară*. În MO se observă un infiltrat celular difuz cu monocite, limfocite, neutrofile şi eozinofile în lumenul capilar şi proliferare celulară endotelială şi mezangială. În funcţie de localizarea complexelor imune, există trei tipuri de GNAPS: (1) cu depozite granulare fine de IgG şi C3 în mezangiu şi în pereţii capilarelor, subendotelial (30%) – formă întâlnită în faza precoce a bolii, (2) cu depozite granulare mari, neregulate (“*humps*”) de-a lungul anselor capilare, subepitelial (30%) şi (3) cu depozite mezangiale (40%). Un număr mic de cazuri (< 5%) asociază proliferare extracapilară (*crescents*).

Prognosticul este excelent în marea majoritate a cazurilor. Durata evoluţiei este, de obicei, 4-7 zile. În faza de rezoluţie a bolii poate apare un sindrom nefrotic (20%) pasager. Vindecarea cu funcţie renală normală este regula (95%), deşi anomalii urinare asimptomatice pot persista până la 2 ani. Formele cu proliferare extracapilară evoluează cu insuficienţă renală rapid progresivă.

De regulă, PBR nu este necesară în GNAPS. Aceasta este indicată numai în caz de: insuficienţă renală prelungită peste 2-4 săptămâni, sindrom nefrotic persistent peste 2-3 luni, hematurie macroscopică recidivantă şi lipsa normalizării C3 după 8 săptămâni.

Tratamentul GNAPS este *nespecific*. Corticosteroizii sunt indicaţi numai în cazurile rapid progresive. Prevenirea se bazează pe tratarea cu antibiotice (penicilină) a infecţiilor streptococice.

II. GN din endocardita bacteriană

Endocardita bacteriană (EB) poate fi subacută (cauzată, de obicei, de *Streptococcus viridans*) sau acută (produsă, cel mai frecvent, de *Staphylococcus aureus*). În studii necroptice, GN au fost evidenţiate în 25% din cazurile de EB subacută şi 40% din EB acută.

GN din EB este secundară depunerii de complexe imune la nivelul glomerulilor, complexe ce au în componenţă Ag bacteriene. Anatomo-patologic, se caracterizează prin infiltrate cu neutrofile şi monocite, proliferare endotelială şi mezangială şi depozite granulare de IgG, IgM şi C3 în mezangiu şi pe versantul extern (subepitelial) al capilarelor. Leziunile pot fi focale sau difuze. *Formele focale* se manifestă prin sindrom nefritic acut, cu proteinurie minimă şi insuficienţă renală uşoară, neprogresivă, sau anomalii urinare asimptomatice. *Forma difuză* are evoluţie mai severă, uneori cu sindrom nefrotic sau insuficienţă renală rapid progresivă. Hematuria este întotdeauna microscopică. În ser, C3 şi C4 sunt scăzute (70-90%), uneori apar crioglobuline (tip III).

Diagnosticul EB se bazează pe hemoculturi şi pe evidenţierea vegetaţiilor valvulare la examenul echocardiografic. Tratamentul implică antibioterapie şi, eventual, protezare valvulară.

III. GN asociate hepatitelor virale

1. GN asociată infecţiei cu virus hepatitic B se întâlneşte în special la *copii* şi în zonele geografice cu hepatită B *endemică*. Afectarea glomerulară este mediată prin depozite de complexe imune ce conţin diverse Ag ale VHB (HBs, HBc, Hbe). Au fost descrise mai multe tipuri de GN asociate VHB, dintre care cele mai frecvente sunt forma *membranoasă* (cu depozite de CI subepiteliale) şi forma *membrano-proliferativă* (cu depozite subendoteliale), mai rar *nefropatie cu IgA*. În glomeruli se găsesc depozite de IgG, C3 şi Ag virale. În ser C3 şi C4 sunt scăzute. Uneori, sunt implicate *crioglobuline* (tip II). În plus, hepatita cu VHB se poate complica cu *poliarterită nodoasă* (PAN) şi afectare vasculară renală secundară. GN membranoasă este mai des întâlnită la copii şi se manifestă, de obicei, cu sindrom nefrotic, dar se remite adesea spontan şi evoluează rareori spre IRC terminală. La adulţi apare mai frecvent forma membrano-proliferativă, iar prognosticul este mai nefavorabil decât la copil (20% progresează către IRC terminală). Tratamentul constă în *interferon-alfa-2b* şi medicamente antivirale (*lamivudina*).

2. GN asociată infecţiei cu virus hepatitic C apare la mulţi ani de la infecţia iniţială. Histologic, în majoritatea cazurilor, este vorba de o *GN membrano-proliferativă (GNMP) tip I* secundară unei *crioglobulinemii mixte, de tip II*. (Peste 80% dintre cazurile de GNMP crioglobulinemică sunt asociate infecţiei cu VHC). În IF, se găsesc depozite imune de IgG, IgM (cu activitate de factor reumatoid) şi C3, subendoteliale şi mezangiale.

Mai rar, în hepatita cu VHC au fost descrise şi alte tipuri de afectare renală: GNMP non-crioglobulinemică, nefropatie membranoasă, nefropatie cu IgA, glomeruloscleroză focală şi segmentară, GN proliferativă endocapilară, GN fibrilară, vasculită necrozantă a vaselor mici intrarenale.

GNMP crioglobulinemică se poate manifesta prin *sindrom nefritic* (30%), *sindrom nefrotic* (20%) sau *anomalii urinare asimptomatice* (50%). Adesea apare *insuficienţă renală*, care poate avea o evoluţie indolentă sau progresivă.

La 80% dintre pacienţi transaminazele serice sunt normale, iar istoricul de hepatită acută adesea lipseşte, în schimb, biopsia hepatică evidenţiază *ciroză* în 50% din

cazuri. Semnele de *crioglobulinemie sistemică* (artralgii, purpură, astenie musculară, sindrom Raynaud) sunt observate la circa jumătate din cazuri. În ser se constată scăderea C3 şi C4 şi prezenţa factorului reumatoid. Ocazional, pot apare manifestări de *vasculită sistemică* severă şi *insuficienţă renală rapid progresivă*.

Tratamentul cu *interferon alfa-2b* ± *ribavirină*, timp de 6-12 luni, duce la scăderea proteinuriei, dar nu şi a creatininemiei, iar după întreruperea tratamentului, de regulă se constată recăderea infecţiei cu VHC şi a GN. Ribavirina singură se poate folosi la pacienţii cu intoleranţă la IFN, dar este contraindicată la cazurile cu insuficienţă renală (RFG < 50 ml/min).

În crioglobulinemia acută severă (cu vasculită, insuficienţă renală rapid progresivă şi/sau afectare neurologică), terapia cu interferon este iniţial contraindicată: în aceste cazuri, tratamentul se începe cu *imunosupresoare (corticoizi + ciclofosfamidă)* şi *plasmafereză*, iar interferonul se introduce abia după 2-4 luni. Corticoterapia asociată cu interferon poate ameliora pe termen scurt formele severe de GN, dar nu influenţează prognosticul pe termen lung. În plus, corticoterapia poate favoriza replicarea virală şi are numeroase efecte adverse care îi limitează utilizarea. În cazurile severe s-a mai încercat *rituximab* (un Ac monoclonal anti-CD20), cu rezultate imediate favorabile (scăderea nivelului crioglobulinelor serice şi ameliorarea vasculitei), dar beneficiile pe termen lung nu sunt clare.

IV. Alte GN post-infecţioase

Numeroase *bacterii* au fost identificate la originea unor GN: *streptococi, stafilococi, pneumococ, enterobacteriacee, Neisseria meningitidis, Brucella, Salmonella, Yersinia, Legionella, Leptospira, Treponema pallidum, Rickettsia*. Sediul infecţiei primare poate fi extrem de variat (ORL, dentar, digestiv, uro-genital etc). Se întâlnesc mai frecvent la alcoolici şi diabetici. Histologic, se caracterizează prin proliferări endo- sau/şi extracapilare.

De asemenea, au fost descrise GN asociate unor infecţii *parazitare* cronice, în special tropicale: *Plasmodium, Schistosoma, Leishmania donovani, Tripanosoma brucei, Echinococcus granulosus* etc. Mecanismele patogenice nu sunt bine cunoscute. Formele

histologice sunt GN membrano-proliferative (manifestate prin anomalii urinare asimptomatice sau sindrom nefritic) sau membranoase (de obicei, cu sindrom nefrotic).

V. GN mezangio-proliferative

Reprezintă un grup polimorf din punct de vedere clinic şi imunopatologic. Se pot manifesta prin SN, insuficienţă renală sau anomalii urinare asimptomatice. În IF, se pot întâlni depozite de IgA (nefropatia cu IgA), depozite izolate de IgG sau C3, depozite de IgM (nefropatia cu IgM), depozite de IgG şi C1q (nefropatia cu C1q) sau absenţa depozitelor imune.

1. Nefropatia cu C1q

Este o boală rară, ce se caracterizează prin depozite mezangiale de C1q, alături de IgG, IgM şi C3, în absenţa semnelor clinice sau serologice de lupus eritematos sistemic. Clinic, SN apare în 40-50% din cazuri, adesea însoţit de hematurie. Nivelul complementului seric este normal. În MO se pot observa o mare varietate de leziuni, de la GLM la GSFS sau GN mezangio-proliferativă. O formă de nefropatie cu C1q a fost descrisă şi la pacienţii cu HIV/SIDA (deosebită de HIVAN).

Cazurile cu SN persistent *evoluează progresiv spre IRC terminală* (50% la 5 ani). *Nu există tratament eficace*. La pacienţii cu anomalii urinare asimptomatice sunt posibile remisiuni spontane.

2. Nefropatia cu IgA (GN cu depozite mezangiale de IgA sau boala Berger)

Este o GN primitivă, caracterizată prin *depozite mezangiale de IgA*, asociate cu grade variabile de *proliferare mezangială şi expansiune a matricii mezangiale*.

Este *cea mai frecventă NG primitivă pe plan mondial* (20-30% din toate NG primitive cronice). Incidenţa geografică este variabilă: se întâlneşte mai des în Europa de Sud şi în Asia, mai rar în SUA. Predomină la sexul masculin (B/F = 2/1). Poate apare la orice vârstă, dar vârful incidenţei se află în *decadele a 2-a şi a 3-a de viaţă*; este întâlnită rareori peste 50 ani. De asemenea, este rară la rasa neagră.

Nefropatia cu IgA se poate manifesta clinic prin:

- *Episoade de hematurie macroscopică* (50-60%), de obicei declanşate în contextul unor *infecţii respiratorii sau digestive*. (Spre deosebire de GNAPS, hematuria apare la < 48 ore de la debutul infecţiei). Se asociază cu proteinurie în cantitate mică. Este forma cea mai frecventă la bărbaţii tineri < 25 ani.
- *Hematurie microscopică persistentă* (30%), asimptomatică, descoperită fortuit, cu ocazia unor examene medicale sistematice. Proteinuria este variabilă. Se întâlneşte mai frecvent > 25 ani.
- *Sindrom nefritic acut* sau *sindrom nefrotic* (10%).

Hipertensiunea arterială este frecventă. Uneori poate lua o formă malignă.

Funcţia renală este de obicei normală în momentul diagnosticului. Rareori, boala debutează cu insuficienţă renală acută (< 5%), secundară unei hematurii masive (necroză tubulară acută) sau asocierii de "crescents". Circa 10-20% din cazuri se prezintă cu insuficienţă renală cronică, ca urmare a unei evoluţii anterioare îndelungate, neglijate.

Explorările de laborator pot evidenţia: *IgA serice crescute* (> 50%), *complexe imune circulante cu IgA* (> 50%), *complement seric normal*, un factor reumatoid de tip IgA (80%), ANCA de tip IgA (uneori).

Puncţia-biopsie renală este indispensabilă pentru diagnostic. În MO se observă *hipercelularitate mezangială focală sau difuză, cu expansiunea matricii mezangiale*. La aceste leziuni se pot asocia: leziuni segmentare necrozante (rar), crescents (rar), fibroză interstiţială, atrofie tubulară, scleroză vasculară (în cazurile avansate). În IF se evidenţiază *depozite mezangiale de IgA şi C3* (C1q şi C4 sunt de regulă absente, ceea ce sugerează că activarea C de către IgA se face pe calea alternă); se adaugă foarte frecvent depozite de IgG şi IgM.

Patogeneza bolii este complexă; mecanismele implicate sunt multiple, variabile de la caz la caz.

Factori genetici sunt cu siguranţă implicaţi, deoarece au fost descrise cazuri familiale de nefropatie cu IgA, în care ar putea fi implicate mai multe mutaţii genetice.

Sistemul IgA. Moleculele de IgA monomerice se unesc prin punţi (lanţuri J), pentru a forma dimeri sau polimeri de IgA (pIgA). Marea majoritate a pIgA sunt produse de sistemul imun al mucoaselor şi sunt de două tipuri: IgA1 şi IgA2. Producţia lor este sub controlul celulelor T. O cantitate mică ajunge în circulaţie. Majoritatea IgA serice sunt IgA1 monomerice, provenite din măduva osoasă.

Natura şi originea IgA glomerulare. Majoritatea IgA mezangiale sunt de tip pIgA1, cu origine medulară. La pacienţii cu nefropatie cu IgA, producţia medulară de pIgA1 este crescută, iar producţia mucoasă este redusă. IgA serice sunt crescute la 50-60% dintre bolnavi.

Mecanismul depunerii mezangiale a IgA. Complexele imune cu IgA se pot forma în circulaţie sau intrarenal (in situ). S-a suspectat depunerea mezangială a unui Ag viral, bacterian sau de altă natură. Clearance-ul IgA ar putea fi redus în nefropatia cu IgA. S-a mai luat în considerare şi un mecanism fizico-chimic (neimun) care ar favoriza depunerea mezangială a pIgA1.

Glicozilarea anormală a IgA1. S-a demonstrat că în nefropatia cu IgA există o glicozilare anormală (deficit de galactozilare) a IgA1 şi că aceasta se poate asocia cu: scăderea clearance-ului IgA1 din circulaţie, o tendinţă la autoagregarea IgA şi la agregarea cu IgG şi o interacţiune directă IgA-matrice mezangială. Sursa acestor IgA1 anormale par să fie măduva osoasă sau amigdalele palatine.

Mecanismele lezării mezangiale. Depunerea de IgA sau de complexe imune cu IgA duce la: (a) activarea celulelor mezangiale prin intermediul unor receptori specifici pentru IgA şi (b) activarea locală a complementului pe calea alternă. Rezultatele acestor fenomene sunt: stimularea proliferării celulelor mezangiale, creşterea activităţii secretorii a acestora (producţie de PDGF, TGF beta, TNF şi MIF) şi activarea consecutivă a celulelor tubulare.

Depozite mezangiale de IgA se pot întâlni şi în alte afecţiuni:

- *Nefropatia lupică* – poate prezenta depozite importante de IgA, dar depozitele de IgG sunt totuşi predominante şi se asociază cu depozite de C1q; survine într-un context clinic şi serologic sugestiv de LES.
- *Ciroza hepatică* – se poate însoţi de depozite de IgA în 1/3 din cazuri, de obicei asimptomatice.
- *Enteropatia glutenică* – se însoţeşte de depozite glomerulare de IgA în 1/3 din cazuri (Ac anti-gliadină de tip IgA), de obicei asimptomatice.
- *Nefropatia secundară infecţiei cu HIV* – se caracterizează printr-o glomeruloscleroză focală, însoţită uneori de depozite de IgA
- Rar, depozite de IgA au fost raportate în boli ca: granulomatoza Wegener, sindromul Goodpasture, dermatita herpetiformă, unele spondilartrite seronegative, tuberculoza diseminată, boli inflamatorii cronice intestinale, deficitul de alfa-1-antitripsină, hipotiroidia etc.

Purpura Henoch-Schönlein (vezi capitolul referitor la vasculitele sistemice) este considerată *forma sistemică* a aceleiaşi entităţi patogenice ca şi nefropatia cu IgA.

Evoluţia nefropatiei cu IgA este prelungită şi adesea imprevizibilă. Remisiuni complete spontane sunt posibile în 5-30% din cazuri (mai frecvente la copii, mai rare la

adulţi). Episoade recidivante de hematurie macroscopică, secundare unor infecţii, sunt relativ frecvente; unele se însoţesc de insuficienţă renală acută reversibilă. Insuficienţa renală cronică terminală survine la 5-25% dintre pacienţi după 10 ani şi la 25-50% după 20 ani de evoluţie a bolii.

Factori de prognostic nefavorabil sunt:

- Clinico-biologici: sexul masculin, vârsta tânără la debutul bolii, hematuria microscopică persistentă, HTA (necontrolată), proteinuria > 1 g/zi, insuficienţa renală la debut, hiperuricemia;
- Histologici: proliferarea difuză, *glomeruloscleroza avansată (> 50% din glomeruli), prezenţa crescents, fibroza interstiţială*, leziunile arteriolare.

Tratamentul nefropatiei cu IgA rămâne controversat. Pacienţii fără factori de risc (cu funcţie renală normală, TA normală şi anomalii urinare minime) au o evoluţie benignă şi nu necesită tratament specific, ci doar supraveghere (majoritatea nefrologilor nici nu efectuează PBR la astfel de cazuri). Pe de altă parte, la pacienţii cu factori de risc de progresie (TAs > 130 mm Hg, hematurie microscopică persistentă, proteinurie > 0,5 sau 1 g/zi şi/sau IRC la prezentare), se recomandă:

- *IECA şi/sau ARA II* sunt metodele terapeutice al căror beneficiu a fost cel mai clar demonstrat. Obiectivele sunt scăderea TA < 130/80 sau chiar < 125/75 mm Hg şi a proteinuriei < 0,5 g/zi. Combinaţia IECA + ARA II este superioară fiecăreia din cele două clase de medicamente în parte, atât pentru scăderea TA, cât şi a proteinuriei. Asocierea unui diuretic tiazidic în doză mică poate creşte aceste efecte.
- *Amigdalectomia* are beneficii discutabile, în absenţa unor studii randomizate, controlate.
- *Corticoterapia* se indică la pacienţii cu proteinurie > 1 g/zi, precum şi la cei cu proteinurie < 1 g/zi, dar care progresează sub IECA sau ARA II. *Pozzi şi Locatelli* recomandă următoarea schemă: metilprednisolon I.V., 1 g/zi × 3 zile, la începutul lunilor 1,3 şi 5, plus prednison P.O. 0,5 mg/kg la 2 zile, timp de 6 luni. Acest tratament ameliorează prognosticul funcţional renal pe termen lung (5 ani).
- *Terapia imunosupresivă*, cu ciclofosfamidă (sau azatioprină? sau ciclosporină?) se recomandă la cazurile cu evoluţie *rapid progresivă* şi *crescents* la PBR, precum şi la cazurile rezistente la corticoizi. În formele crescentice severe se poate indica

şi plasmafereză. Ciclofosfamida are efecte adverse severe, în special toxicitate gonadală la tineri. Azatioprina, asociată cu prednison, ar putea limita evoluţia bolii severe, dar datele actuale sunt insuficiente în acest sens. Ciclosporina poate reduce proteinuria pe termen scurt, dar nu a demonstrat beneficii pe termen lung. Micofenolatul mofetil este încă în curs de evaluare.

- *Uleiul de peşte* (ce conţine acizi graşi omega-3 polinesaturaţi, *Omacor*) a fost recomandat la pacienţii cu insuficienţă renală lent progresivă sau/şi proteinurie > 1 g/zi. Ar avea efecte antiinflamatorii, antiagregante şi vasodilatatoare, prin competiţie cu unii derivaţi ai acidului arahidonic. Totuşi, beneficiul acestui tratament este limitat.

Alte metode terapeutice (anticoagulante, antiagregante plachetare, danazolul, Ig I.V. etc) nu au produs rezultate semnificative.

Analize recente ale studiilor terapeutice realizate până în prezent au condus la formularea următoarelor recomandări terapeutice, în funcţie de modul de prezentare clinică a bolii (*Barratt şi Feehally*, 2006 şi *Locatelli et al*, 2006):

Loc pt. Tabelul I

Transplantul renal şi recidiva nefropatiei cu IgA pe rinichiul transplantat. Nefropatia cu IgA recidivează frecvent: în 10-20% din cazuri după 3 ani şi în 30-40% după 5 ani de la transplant. Recidiva nu este împiedicată de regimurile imunosupresive anti-rejet clasice (cu ciclosporină, prednison şi azatioprină sau MMF). Poate determina pierderea grefonului după câţiva ani, dar uneori are doar expresie histologică, fără manifestări clinice.

VI. GN membrano-proliferative (GNMP)

Reprezintă un grup de GN similare morfologic, dar distincte din punct de vedere patogenic. Se caracterizează prin *proliferare endocapilară şi îngroşarea MBG*.

1. GNMP de tip I (GN mezangio-capilară)

Se întâlneşte cel mai adesea la *copii mari şi adulţi tineri*, dar poate surveni la orice vârstă.

Patogeneza bolii este mediată prin *complexe imune*, depozitate în mezangiu şi în pereţii capilarelor glomerulare.

GNMP de tip I poate fi *primitivă* sau *secundară* unor *boli infecţioase (endocardita subacută, hepatitele virale, osteomielita), autoimune (crioglobulinemia mixtă)* sau *neoplazice*. Hepatita cronică cu VHC este responsabilă de 10% (în SUA) până la 60% (în Japonia) sau 80% (în Italia) din cazurile de GNMP tip I.

Din punct de vedere morfopatologic, leziunile sunt difuze şi globale. În MO, glomerulii sunt măriţi şi prezintă o *proliferare mezangială severă*, care determină un aspect de „hipersegmentare" (de unde numele de „*GN lobulară*"). Impregnarea argentică relevă *duplicarea MBG* (comparată uneori cu „şine de tramvai" sau „dublu contur"). În 20% din cazuri se poate asocia şi proliferare extracapilară. IF evidenţiază *depozite granulare de Ig şi C3 subendoteliale şi mezangiale*. În ME se poate observa că îngroşarea şi duplicarea MBG sunt consecinţa proliferării marcate a celulelor mezangiale, care se insinuează în zona subendotelială şi se asociază cu formarea unei noi MBG între aceste celule şi celulele endoteliale.

Clinic, GNMP de tip I se prezintă cu *sindrom nefrotic impur* (cel mai frecvent), *sindrom nefritic cronic* sau *anomalii urinare asimptomatice*. Uneori, apar cilindri hematici. În ser, se constată adesea *nivele persistent scăzute ale C4*, ceea ce sugerează activarea complementului pe calea clasică.

Tratamentul GNMP de tip I primitive se bazează, în special, pe măsuri nespecifice de nefroprotecţie (controlul TA este foarte important). Pacienţii (indiferent de vârstă) cu proteinurie sub-nefrotică, hematurie microscopică şi funcţie renală normală trebuie supravegheaţi (control trimestrial) şi, eventual, trataţi cu IECA.

La copiii cu cu sindrom nefrotic sau insuficienţă renală incipientă, se indică *corticosteroizi* în doze mari: *prednison* 40 mg/m^2 la 2 zile, timp de cel puţin 6-12 luni.

La adulţi, steroizii sunt, în general, ineficace. Pe baza experienţei personale, în Clinica de Nefrologie Iaşi, noi recomandăm, totuşi, la pacienţii cu sindrom nefrotic sau insuficienţă renală moderată, stabilă, un tratament „de probă" cu prednison 1 mg/kg/zi, timp de o lună. Dacă proteinuria scade cu ≥ 50%, se continuă corticoterapia ca în GSFS; în caz contrar, se opreşte. Se mai pot încerca *antiagregante plachetare* (care ar reduce proliferarea celulară): *aspirină* 325 mg/zi sau/şi *dipiridamol* 75-100 mg × 3/zi, timp de

minimum 12 luni, dar eficacitatea acestui tratament este incertă. Mai recent, *micofenolatul mofetil*, în combinaţie cu steroizi, a dat rezultate bune pe termen scurt, în câteva cazuri raportate.

Pacienţii, copii sau adulţi, cu insuficienţă renală rapid progresivă sau cu deteriorare bruscă a funcţiei renale (mai ales dacă se asociază leziuni histologice de proliferare crescentică), necesită tratament cu corticosteroizi (metilprednisolon, urmat de prednison) şi ciclofosfamidă.

Evoluţia bolii este *lent progresivă*, remisiunile spontane sunt rare. *Factorii de prognostic negativ* sunt: vârsta tânără la debut, SN persistent, proliferarea extracapilară şi insuficienţa renală prezentă la data diagnosticului. Jumătate dintre pacienţi ajung la IRC terminală după 10 ani de evoluţie.

2. GNMP de tip II („boala depozitelor dense")

Este o boală rară, întâlnită, de regulă, la copii între 5-15 ani.

Se caracterizează prin *depozite de complement în MBG şi în matricea mezangială*. Cauza este necunoscută, dar la > 80% dintre pacienţi se găseşte în ser un auto-Ac de tip IgG, numit „*factorul 3 nefritic*" (C3NeF), care stabilizează C3bBb, convertaza căii alterne a cascadei complementului, prelungind astfel activitatea sa biologică. Această activare sistemică, necontrolată a complementului constituie probabil baza fiziopatologică a bolii.

Anatomo-patologic, leziunile glomerulare sunt *difuze şi globale*. MO relevă adesea (dar nu constant) *îngroşarea MBG şi proliferare endocapilară*, asemănătoare GNMP de tip I. În IF se remarcă *depozite liniare de C3 în pereţii capilarelor, fără depozite de Ig*. În ME, aceste depozite apar ca o *bandă densă în centrul MBG* şi în matricea mezangială. Asemenea depozite se mai pot observa în MB tubulară şi în lamina elastica arteriolară. Uneori, ele pot apare şi la nivel *ocular*, în membrana coriocapilară a lui Bruch, sub epiteliul retinian pigmentar, determinând, cu timpul, în 10% din cazuri, reducerea acuităţii vizuale şi a câmpului vizual.

Manifestările clinice sunt similare GNMP de tip I: *anomalii urinare asimptomatice, sindrom nefritic* sau *sindrom nefrotic impur*. *Scăderea C3* în ser este marcată şi aproape constantă, indicând activarea căii alterne. În afară de tulburările

vizuale menţionate, GNMP de tip II se mai poate asocia cu *lipodistrofie parţială dobândită* (pierderea grăsimii subcutanate în jumătatea superioară a corpului), care precede adesea cu mai mulţi ani apariţia nefropatiei.

Nu există tratament eficace. Corticosteroizii şi ciclosporina nu au dat rezultate, iar plasmafereza pare să aibă doar un beneficiu limitat. Evoluţia bolii este lent progresivă: ca şi în GNMP tip I, 50% dintre pacienţi ajung în 10 ani la IRC terminală.

Transplantul renal este urmat de recidiva bolii pe rinichiul transplantat în aproape 50% din cazuri, în ambele tipuri de GNMP (în trecut, se considera că rata recidivei este mult mai mare în tipul II).

VII. GN extracapilare (crescentice sau rapid progresive)

GN extracapilare (GNEC) sunt NG caracterizate histologic prin necroză fibrinoidă şi proliferare intensă extracapilară în majoritatea glomerulilor, cu formarea de semilune epiteliale (crescents) în spaţiul urinar. Aceste GN au, de regulă, o evoluţie rapidă spre insuficienţă renală cronică terminală, în câteva săptămâni sau luni (până la 2 ani) de la debut.

Epidemiologie. GNEC sunt boli rare (7 cazuri/100.000 loc./an). Se află la originea a 12% dintre cazurile de IRC terminală de cauză glomerulară. Sunt, în general, mai frecvente la vârstnici.

Patogeneză. Proliferarea extracapilară este consecinţa unei rupturi focale a MBG, care poate fi indusă de Ac anti-MBG, complexul de atac membranar C5-C9, PMN, macrofage sau limfocite T. Consecutiv acestei rupturi, elementele figurate sangvine migrează în spaţiul Bowman. Celulele care proliferează sunt, în primul rând, *celulele epiteliale parietale ale capsulei Bowman*, la care se adaugă celule inflamatorii (macrofage, limfocite T), pentru a forma *semilune ("crescents", "croissants").* Macrofagele eliberează substanţe procoagulante (tromboplastina tisulară) şi citokine (IL1, TNF-alfa), care cresc permeabilitatea capilară şi stimulează expresia receptorilor de adeziune celulară. Rezultă formarea de trombină şi, apoi, de *fibrină*, care se depune în spaţiul Bowman şi în glomerul. În faza finală, procesul inflamator se stinge progresiv, fiind înlocuit de acumularea de matrice extracelulară şi fibroză, fenomene controlate de TGF-beta. Astfel, semilunele *celulare* devin *celulo-fibroase* şi, în final, *fibroase*.

Anatomie patologică. În MO, crescentul celular este format din celule epiteliale şi celule inflamatorii, dispuse pe cel puţin două straturi, şi poate ocupa o parte (crescent *parţial*) sau totalitatea spaţiului urinar (crescent *circumferenţial*). Glomerulul subiacent poate fi comprimat de această proliferare şi prezintă frecvent leziuni de *necroză fibrinoidă* ale anselor capilare. Prezenţa fibrinei este un marker al rupturii MBG şi al caracterului recent al crescentului. În evoluţie, celularitatea crescentului este înlocuită progresiv prin acumulare de fibre de colagen, ireversibile. În plus, MO poate furniza elemente sugestive pentru etiologia GNEC: necroze ale anselor capilare în vasculitele necrozante severe, granuloame epitelioide şi infiltrat limfocitar periglomerular în granulomatoza Wegener, depozite endocapilare în nefropatia lupică.

IF este indispensabilă pentru diagnosticul etiologic şi permite diferenţierea celor *trei tipuri principale de GNEC*:

Tipul I: cu Ac anti-MBG. Aceşti Ac sunt de obicei de tip IgG (mai rar IgM sau IgA) şi sunt dirijaţi împotriva domeniului non-colagenic al lanţului a3 al colagenului IV (care se găseşte în structuri renale, pulmonare, oculare etc).

Tipul II: cu complexe imune. Complexele imune fie provin din circulaţie (ca în LES), fie se formează *in situ* (de exemplu, în infecţii).

Tipul III: cu ANCA. Aceşti Ac ("*a*nti-*n*eutrophyl *c*ytoplasmic *a*ntibodies") pot induce activarea PMN, care eliberează consecutiv proteaze şi radicali liberi de oxigen, precum şi lezarea celulelor endoteliale. ANCA sunt, de obicei, de tip IgG, dirijaţi împotriva unor proteine conţinute în granulele PMN: c-ANCA (anti-proteinază 3) şi p-ANCA (anti-mieloperoxidază).

Loc pt. Tabelul II

Din punct de vedere etiologic, GNEC pot fi:

A. Primitive:

- Idiopatice (cu Ac anti-MBG, cu complexe imune sau cu ANCA);
- Suprapuse peste alte GN primitive (membrano-proliferativă, membranoasă, nefropatie cu IgA etc)

B. Secundare unor cauze extrarenale:

Loc pt. Tabelul III

Tabloul clinic al GNEC este, tipic, cel al unei *GN rapid progresive (GNRP)*. GNRP este definită, de obicei, prin dublarea creatininemiei, într-un interval mai mic de 3 luni.

Debutul poate fi *acut* (cu hematurie macroscopică, febră, cefalee, artralgii, tulburări digestive, oligurie, sau edem pulmonar acut) ori *insidios* (cu astenie, subfebrilitate, edeme moderate). Perioada de stare se manifestă cu *oligurie* (până la anurie completă), uneori edeme (în jumătate din cazuri, discrete), iar TA este normală sau puţin crescută.

Examenul urinii relevă un *sindrom nefritic*, cu *proteinurie moderată* (1-2 g/zi, neselectivă, rareori SN), *hematurie, cilindri hematici*, hialini şi granuloşi, *leucociturie*. Se asociază un sindrom inflamator nespecific (CRP, VSH, fibrinogen crescute etc), iar *serologia* permite diagnosticul tipului de GNEC: *Ac anti-MBG, complexe imune circulante* sau *ANCA*.

Loc pt. Tabelul IV

PBR este adesea necesară, pentru stabilirea diagnosticului de GNEC (crescents), a tipului patogenic (prin IF) şi a unor elemente de prognostic.

Hemoragiile pulmonare pot apare în diverse circumstanţe etiologice: sindromul Goodpasture (cele mai severe), LES, micropoliangeita, boala Wegener, purpura reumatoidă, crioglobulinemii.

Funcţia renală este afectată, în majoritatea cazurilor, de la debut şi se deteriorează rapid, evoluând inexorabil spre IRC terminală, în absenţa tratamentului. *Factorii de prognostic negativ*, din punct de vedere renal, sunt: GNEC cu Ac anti-MBG, vârsta > 60 ani, oliguria, funcţia renală alterată la momentul diagnosticului, crescents în > 75% din glomeruli, fibroza interstiţială şi atrofia tubulară.

Sindromul Goodpasture

Sindromul Goodpasture (SG) constă în triada: *hemoragii alveolare difuze, glomerulonefrită crescentică* şi prezenţa în circulaţie a *Ac anti-MBG*.

Ac anti-MBG determină leziuni renale şi pulmonare, prin legarea lor de *Ag Goodpasture* din MB glomerulară şi, respectiv, din MB alveolară. Acest Ag se găseşte în domeniul non-colagenic al lanţului α3 al colagenului de tip IV. La nivel glomerular, Ac anti-MBG pot induce formarea de crescents fără participarea celulelor imune sau a complementului. În 1/3 din cazuri se asociază şi ANCA.

SG este o boală rară, reprezentând circa 10% dintre GN rapid progresive. Se întâlneşte în special la bărbaţi între 20-30 de ani şi la femei între 60-70 de ani.

Manifestările clinico-biologice cuprind:

- *Semne generale*: febră, scădere ponderala, sindrom inflamator.
- *Semne respiratorii*: tuse, hemoptizii, dispnee, infiltrate pulmonare bilaterale nodulare. Hemoragiile pulmonare masive pot duce la insuficienţă respiratorie acută şi anemie acută severă.
- *Semne renale*: tabloul obişnuit este de GN rapid progresivă: edeme, hematurie, cilindri hematici, oligurie, proteinurie moderată. Insuficienţa renală, frecventă în momentul diagnosticului, poate evolua adesea foarte rapid.
- *Ac anti-MBG* pot fi identificaţi în ser prin RIA, ELISA sau IF indirectă. Uneori, coexistă şi ANCA.

Manifestările renale şi respiratorii coexistă în 60-80% din cazuri. În doar 20% din cazuri apare afectare renală izolată, iar sub 10% se prezintă cu semne exclusiv pulmonare.

La PBR, în IF se remarcă *depozite liniare de IgG şi C3 de-a lungul MBG*.

SG este o afecţiune deosebit de gravă, care, în lipsa tratamentului se asociază cu o mortalitate de peste 90% şi cu o supravieţuire medie de 4 luni.

Tratamentul de susţinere constă în hemodializă, oxigenoterapie, transfuzii de concentrat eritrocitar.

Tratamentul patogenic cuprinde *plasmafereza* şi terapia imunosupresoare, cu *corticosteroizi* şi *ciclofosfamidă*. Răspunsul terapeutic depinde de *precocitatea diagnosticului*: dacă boala este diagnosticată când creatininemia este > 7 mg/dl (sau pacientul necesită dializă), evoluţia este spre IRC terminală în majoritatea cazurilor; dimpotrivă, dacă tratamentul este iniţiat la o creatininemie < 2 mg/dl, evoluţia spre IRC terminală poate fi prevenită.

- *Plasmafereza* are rolul de a epura rapid Ac anti-MBG din circulaţie. Se fac schimburi plasmatice de 60 ml/kg (max. 4 l)/zi sau la 2 zile, timp de 14 zile sau până la dispariţia Ac anti-MBG. Interesul plasmaferezei este, în primul rând, de a controla hemoragiile pulmonare. Din punct de vedere al prognosticului renal, această metodă determină ameliorarea bolii la 85% din pacienţii cu funcţie renală iniţial normală, dar numai la 8% din cei cu creatinina > 7 mg/dl.
- *Corticoterapia* se face cu: *prednison* 1 mg/kg/zi (max. 60 mg/zi), scăzând apoi progresiv (total 6 luni).
- *Ciclofosfamida* se administrează P.O. în doză de 3 mg/kg/zi la pacienţii < 55 ani şi 2 mg/kg/zi la cei > 55 ani, timp de 3 luni. Dacă Ac anti-MBG persistă, tratamentul se prelungeşte până la dispariţia acestora.

Acest tratament se asociază cu o rată de supravieţuire de 80% la 5 ani, dar IRC terminală survine la 30-50% dintre pacienţi. După transplant renal, boala poate recidiva, rareori, pe rinichiul transplantat, cu consecinţe variabile asupra funcţiei grefonului.

Manifestările clinice, diagnosticul şi tratamentul *GNEC secundare asociate cu complexe imune* (din LES, purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemie) şi cu *ANCA* (poliangeita microscopică, granulomatoza Wegener) sunt discutate în capitolul referitor la bolile autoimune sistemice. GNEC primitive de tip II şi III se tratează similar cu vasculitele sistemice cu ANCA.

Bibliografie:

- Ali A, Zein NN. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations. *Clev Clin J Med* 2005; 72(11):1005-1019
- Appel GB, Cook HT, Hageman G *et al*. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1392–1404
- Bandi L. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Postgrad Med* 2003; 113(2):73-86
- Barratt J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2006; 69: 1934–1938

- Falk RJ, Glassock RJ. Glomerular, vascular and tubulointerstitial diseases. Nephrology Self-Assessment Program. The American Society of Nephrology, 2006; 5(6)
- Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1999; 339(13):888-899
- Levin A. Management of membranoproliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999 (Suppl);70:S41-6.
- Little MA, Pusey CD. Rapidly progressive glomerulonephritis: current and evolving treatment strategies. *J Nephrol* 2004; 17:10-19
- Locatelli F, Pozzi C, andrulli S. IgA nephritis: ACE inhibitors, steroids, both or neither? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3357-3361
- Morgan MD, Harper L, Williams J, Savage C. ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1224–1234
- Pichler RH, Shankland SJ. Glomerular diseases. *ACP Medicine* 2005; 1-20
- Van Velthuysen, Florquin S. Glomerulopathy associated with parasitic infections. Clin Microbiol Rev 2000; 13(1):55-66
- Vinen CS, Oliveira DBG. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J* 2003; 79:206-213

Tabel I.

Prezentare clinică	Tratament
Hematurie macroscopică recidivantă cu funcţie renală normală	Fără tratament specific (nu se recomandă antibiotice ori amigdalectomie)
Proteinurie < 1 g/zi ± hematurie microscopică	Obiectivul este menţinerea TA < 130/80 (dacă proteinuria este ≤ 0,5 g/zi) sau < 125/75 mm Hg (dacă proteinuria este 0,6-0,9 g/zi), prin tratament (la nevoie) cu IECA sau ARA II.
Proteinurie > 1 g/zi ± hematurie microscopică Sau proteinurie < 1 g/zi, dar care creşte cu > 50% în 6 luni, sub tratamentul cu IECA sau ARA II	Tratament combinat IECA + ARA II şi corticosteroizi, timp de 6 luni („schema Pozzi"). Dacă se constată agravarea progresivă a funcţiei renale, se adaugă un agent citotoxic (ciclofosfamidă).
Insuficienţă renală acută Necroză tubulară acută Crescents (cu leziuni cronice minime sau absente) Tratament de inducţie (~ 8 săptămâni) Tratament de întreţinere	Măsuri generale de susţinere Prednison 0,5-1 mg/kg/zi + Ciclofosfamidă P.O. 2 mg/kg/zi Prednison în doză descrescătoare + Azatioprină 2,5 mg/kg/zi

Tabel II.

Tipul GNEC	IF	Glomeruli afectaţi (%)	Frecvenţa (%)	Vârsta pacienţilor (ani)
I. Ac anti-MBG	Depozite liniare de IgG de-a lungul MBG	75	10	20-40
II. Complexe imune	Depozite granulare de IgG endocapilare şi mezangiale	30	40	40-65
III. ANCA	Absenţa depozitelor imune	50	50	> 65

Tabel III.

Tipul GNEC	Patogeneza	GNEC secundare
I	**Ac anti-MBG**	Boala Goodpasture (cu hemoragii pulmonare)
II	**Complexe imune**	Boli infecţioase: infecţii streptococice, endocardită bacteriană, abcese viscerale, VHB, VHC etc Boli autoimune sistemice: LES, purpura reumatoidă, crioglobulinemia mixtă Neoplazii: carcinoame (bronşic, vezică, prostată etc), limfoame Medicamente: allopurinol, rifampicină, penicilină, hidralazină
III	**ANCA**	Vasculite cu ANCA: poliangeita microscopică, granulomatoza Wegener, sindromul Churg-Strauss

Tabel IV.

Cauze de glomerulonefrită crescentică la 278 de pacienţi *(Heilmann 1987, Keller 1989, Ritz 1991, Levy 1994, Angangco 1994)*	
▪ Idiopatică	21 %
▪ Poliangeita microscopică	19 %
▪ Sindrom Goodpasture	15 %
▪ Granulomatoza Wegener	12 %
▪ Purpura Henoch-Schönlein	9 %
▪ Nespecificată	6 %
▪ Suprapusă peste alte GN primitive	6 %
▪ Nefropatie lupică	4 %
▪ Crioglobulinemie, altele	4 %